

Кріштафор Д.А.,
*аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»
Міністерства охорони здоров'я України»*

Клигуненко О.М.,
*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»
Міністерства охорони здоров'я України»*

ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ L-АРГІНІНУ ТА L-КАРНІТИНУ «ТІВОРЕЛЬ»® В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ ПОЛІТРАВМИ

У роботі представлені результати використання комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®) в комплексі інтенсивної терапії політравми, отримані на основі порівняння двох груп пацієнтів (усього 50 осіб). Використання комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®) у постраждалих з політравмою дозволило зменшити прояви запального та цитолітичного синдрому, дисфункції печінки, парезу кишківника, знизити кількість інфекційних ускладнень.

Ключові слова: політравма; крововтрата; поповнення крововтрати; поліорганна недостатність; L-аргінін; L-карнітин; протекція ендотелію.

В работе представлены результаты использования комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина (Тиворель®) в комплексе интенсивной терапии политравмы, полученные на основе сравнения двух групп пациентов (всего 50 человек). Использование комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина (Тиворель®) у пострадавших с политравмой позволило уменьшить проявления воспалительного и цитолитического синдрома, дисфункции печени, пареза кишечника, снизить количество инфекционных осложнений.

Ключевые слова: политравма; кровопотеря; восполнение кровопотери; полиорганная недостаточность; L-аргинин; L-карнитин; протекция эндотелия.

Article represents the results of using a combined L-arginine and L-carnitine solution (Tivor-L®) in multiple trauma intensive care, obtained from comparison of two groups of patients (50 in total). Using a combined L-arginine and L-carnitine solution (Tivor-L®) in multiple trauma patients allowed to reduce manifestations of inflammatory and cytolytic syndrome, liver dysfunction, intestinal paresis, and the number of infectious complications.

Ключевые слова: multiple trauma; bleeding; bleeding management; multiple organ failure; L-arginine; L-carnitine; endothelial protection.

Вступ. Частота політравми становить 5,5–35% серед усіх травм. Летальність дорівнює 12,2–63,4%, із них у перші 24–48 годин помирає 65,1–70% постраждалих (35% у перші 15 хвилин від моменту травми) [1; 2]. Неконтрольована посттравматична кровотеча, якій можна запобігти, є провідною причиною смерті серед цих пацієнтів [3; 4; 5]. Кровотеча обумовлює до 28% смертей внаслідок травми, яким можна було б запобігти; неадекватна рідина на ресусцитація – до 22%, у той час як при травмі загальна питома вага смертей, яким можна було б запобігти, коливається від 8% до 60% [6; 7]. Синдром поліорганної недостатності при політравмі розвивається у 32,7% випадків, із яких летальними є 33,3–42,6% [8]. При цьому в структурі смертності від політравми СПОН займає до 37,5% [9; 10]. Факторами ризику його розвитку є рання травматична коагулопатія, геморагічний шок, надлишкове введення кристаліодів та еритромаси [11].

Крововтрата і її корекція гіпоонкотичними розчинами, катаболічна фаза білкового обміну, підвищена проникність судинної стінки в умовах тканинної гіпоксії і ацидозу призводять до зниження колоїдно-осмотичного тиску крові і феномену каплярного витоку. Його пов'язують з пошкоджен-

ням ендотеліального глікокаліксу (ЕГ), який діє як первинний молекулярний фільтр, створюючи ефективний онкотичний градієнт у межах малого простору. У пошкодженні ЕГ беруть участь медіатори запалення, зокрема передсердний натрійуретичний пептид, що вивільняється при ятрогенній гіперволемії, тому неможливо повністю уникнути пошкодження ЕГ та інтерстиціального набряку [12].

Одним з препаратів, що мають протективну дію на ендотелій, є L-аргінін. Це відносно незамінна амінокислота, що служить субстратом для синтезу оксиду азоту, який опосередковує захист інтактного ендотелію [13]. Шлях L-аргінін – оксид азоту відіграє головну роль у підтримці запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно-радикального ураження [14]. Він має імуномодуючі властивості, зменшує вироблення прозапальних цитокинів, таких як IL-6, у той же час не впливаючи на протизапальні, такі як IL-10 [15]. Рівень L-аргініну в плазмі знижується рідко, проте його штучне підвищення за рахунок внутрішньовенного або перорального застосування підвищує утворення оксиду азоту в осіб зі скомпрометованою ендотеліальною функцією [15]. При запальних процесах ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні

потреби. Недостатність субстрату L-аргініну призводить до посилення утворення пероксинітриду, який характеризується цитотоксичною дією [17]. Найчастіше L-аргінін застосовують при лікуванні атеросклерозу [18; 19].

Низкою авторів допускається можливий позитивний ефект ендотеліопротекторної функції L-аргініну при травмі і крововтраті. Angele M.K. зі співавт. (1998, 2002) отримали задовільні результати у відновленні зниженого серцевого викиду і тканинної перфузії у щурів з травматичною крововтратою при застосуванні L-аргініну на початку рідинної ресусцитації, а також зниження кількості місцевих ускладнень, таких як запалення [20; 21]. Shi H.P. з співавт. (2007) відзначили краще загоєння ран у щурів, які перенесли травму і геморагічний шок, при використанні L-аргініну [22]. Anaya-Prado R. зі співавт. (2003, 2004) отримали позитивні результати при вивченні впливу L-аргініну на індуковані геморагічним шоком і ресусцитацією пошкодження печінки і легенів у щурів [23; 24]. Ремізова М.І. зі співавт. (2014) визначили поліпшення мікроциркуляції і кровопостачання життєво важливих органів, а також зниження смертності у щурів з геморагічним шоком при застосуванні L-аргініну [25].

Іншим препаратом, що має подібну дію, є L-карнітин. Він сприяє загоєнню ран, відновленню нервової тканини, протидіє ендотеліально-клітинній дисфункції, знижує рівень оксидативного стресу [26; 27]. Дзугкоєв С.Г. зі співавт. (2015) отримали позитивний вплив комбінації L-аргініну, афобазолу та L-карнітину на ендотеліальну дисфункцію у щурів з кобальтовою інтоксикацією [28].

У той же час, сумісний вплив L-аргініну та L-карнітину на перебіг геморагічного шоку і травматичної хвороби у людей досліджений недостатньо.

Метою нашого дослідження було визначення впливу комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®) на перебіг травматичної хвороби у постраждалих з політравмою.

Матеріали дослідження. Нами обстежено 50 постраждалих з політравмою та поранених із зони АТО, що надійшли до відділення інтенсивної терапії політравми КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» за період з 01.03.2016 по 01.09.2017. Усі постраждалі були випадковим чином розділені на 2 групи. Постраждалим 1 групи (n=25) проводилося поповнення крововтрати за рестриктивним типом ($60,2 \pm 8,7$ мл/кг). Постраждалим 2 групи (n=25) також проводилося поповнення крововтрати за рестриктивним типом ($64,5 \pm 14,5$ мл/кг), з додаванням до програми інтенсивної терапії комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®, Юрія-Фарм, Україна) у дозі 100 мл (1 флакон, еквівалент 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) на добу протягом 3-5 діб, починаючи з першої доби після травми.

Критерії включення в дослідження:

- пацієнти з політравмою, що надійшли до відділення інтенсивної терапії впродовж перших 24 годин з моменту отримання травми;
- переважання у структурі ушкоджень травми кінцівок, тулуба або внутрішніх органів;

- вік від 18 до 55 років;
- оцінка за шкалою ISS (Injury Severity Score) від 15 до 35 балів;

Критерії виключення з дослідження:

- надходження через 24 і більше годин після отримання травми;
- вік менше 18 та більше 55 років;
- крововтрата менша за 30% або понад 60% ОЦК;
- вагітність та перші 42 доби після розродження;
- політравма, що включає опіки;
- гострий рабдоміоліз;
- наявність хронічних захворювань серцево-судинної системи, нирок, цукрового діабету;
- забій серця, або забій головного мозку 2-3 ступеня чи внутрішньочерепний крововилив, або спінальна травма;
- наявність протипоказань до застосування L-аргініну та L-карнітину.

Усі хворі отримували інтенсивну терапію за протоколом: інфузійно-трансфузійну, антибактеріальну та антипротозойну у випадку відкритих ран, антипаретичну, респіраторну, профілактику ТЕУ та стрес-язв ШКТ [29]. За необхідності виконувалися оперативні втручання.

Для встановлення регіональних особливостей додатково обстежено 15 здорових добровольців віком від 18 до 55 років (середній вік $29,5 \pm 5,5$ років). У них не було гострих або хронічних захворювань серцево-судинної, дихальної, нервової систем, шлунково-кишкового тракту, печінки або нирок. Під час аналізу отриманих результатів достовірних відмінностей з літературними даними виявлено не було. Зважаючи на це, отримані показники були прийняті за норму.

Методи дослідження. Ми вивчали зміни свідомості за шкалою ком Глазго [30], показники гемодинаміки, частоту та тривалість вазопресорної підтримки та ШВЛ, строки відновлення перистальтики та самостійного випорожнення, погодинний діурез, частоту застосування діуретиків та додаткової стимуляції перистальтики. Серед лабораторних досліджень вивчалися показники загального аналізу крові, печінковий та нирковий комплекс, коагулограма, показники кислотно-лужного та газового складу крові, що визначались апаратним методом за уніфікованими методиками [31]. Оцінка тяжкості травми проводилася одноразово при надходженні до стаціонару за шкалою тяжкості травми ISS – Injury Severity Score [30]. Ці показники були використані як критерії включення та виключення з дослідження.

Дослідження проводилось у 6 етапів: при надходженні, через 6 та 24 години з моменту надходження, а також на 3, 7 та 14 добу після травми. Кінцевими точками оцінки ефективності лікування були тривалість лікування у ВІТ, тривалість госпітального етапу лікування та виживаність на 28 добу.

Аналіз отриманих результатів проводився за допомогою параметричних (ANOVA) та непараметричних методів статистики з визначенням вірогідності різниці. Розрахунки виконували за допомогою програми Microsoft Excel 2016.

Результати. Достовірних відмінностей між групами за віком, статтю, тяжкістю травми та вихідними значеннями досліджуваних показників не було. Так, середній об'єм крововтрати за формулою Мооге склав $38,7\% \pm 4,7\%$ у 1 та $38,5\% \pm 6,5\%$ у 2 групі, тяжкість травми за шкалою ISS – $25,1 \pm 4,5$ та $22,9 \pm 5,3$ бали, відповідно.

При надходженні у постраждалих обох груп спостерігалися виражені порушення вітальних функцій. Пригнічення свідомості відмічалось у 48% хворих 1 групи, 36% 2 групи. Спостерігалися гіпотензія (АТсист $105,3 \pm 9,4$ мм рт.ст. у 1 групі, $104,0 \pm 13,3$ мм рт.ст. у 2 групі), тахікардія (ЧСС $100,5 \pm 7,4$ уд/хв та $99,1 \pm 9,4$ уд/хв відповідно), розлади дихання (ШВЛ потребували до 64% хворих 1 групи, 56% – 2 групи), парез кишкового (76% хворих 1 групи, 68% – 2 групи).

Лабораторно визначалися анемія (гематокрит $0,30 \pm 0,03$ л/л у обох групах, гемоглобін $98,5 \pm 11,2$ та $102,7 \pm 17,9$ г/л у 1 та 2 групах відповідно), лейкоцитоз ($11,3 \pm 2,0$ Г/л у 1, $13,5 \pm 3,7$ Г/л у 2 групі), гіперглікемія (у 1 групі рівень глюкози крові підвищувався на 46,0%, у 2 – на 42,0% понад норму), гіпопротеїнемія (загальний білок – $54,9 \pm 4,6$ г/л та $55,4 \pm 4,9$ г/л, альбумін – $34,9 \pm 3,5$ г/л та $33,3 \pm 2,2$ г/л у 1 та 2 групах відповідно), підвищення загального білірубину на 94,4% у 1 та 67,7% у 2 групі, гіперферментемія (АлТ $60,5 \pm 22,5$ та $66,0 \pm 19,1$ ОД/л, АсТ $106,1 \pm 31,2$ та $123,7 \pm 30,8$ ОД/л у 1 та 2 групах відповідно), змішаний ацидоз (у венозній крові – pH $7,26 \pm 0,07$ у 1, $7,25 \pm 0,03$ – у 2 групі, рСО₂ $53,4 \pm 11,3$ та $48,7 \pm 4,2$ мм рт.ст., ВЕ $-4,2 \pm 2,1$ та $-6,0 \pm 1,8$ ммоль/л у 1 та 2 групах відповідно), зниження сатурації венозної крові ($65,6\% \pm 6,5\%$ та $61,7\% \pm 7,3\%$ у 1 та 2 групах відповідно, що вказувало на порушення співвідношення доставки та споживання кисню). Рівень сечовини та креатиніну крові достовірно не змінювався. ПТІ знижувався на 16,5% та 12,8%, рівень фібриногену – на 31,3% та 34,4% у 1 та 2 групах відповідно, що свідчило про коагулопатію споживання. Електролітичних порушень не було.

В обох групах на тлі поповнення ОЦК швидко відбувалося зменшення таких ознак шоку, як артеріальна гіпотензія, тахікардія, змішаний ацидоз. Ясна свідомість відновлювалася до 3 доби у 96% хворих у обох групах. АТсист, АТдіаст та САТ через 6 годин та протягом наступних етапів дослідження достовірно не відрізнялися від норми у жодній групі. Вазопресорної підтримки потребували по 2 хворих у кожній групі. Тахікардія зберігалася до 3 доби включно в обох групах. Тривалість ШВЛ склала $17,1 \pm 5,0$ годин у 1, $14,9 \pm 5,4$ годин – у 2 групі. У 2 групі меншою була кількість пневмоній – 8% проти 16%. Менша кількість хворих потребували додаткової стимуляції перистальтики прозеріном: 8% у 2 групі проти 12% у 1. У постраждалих, що отримували Тіворель®, раніше розпочиналося ентеральне або пероральне харчування – у 1 добу його отримували 80% хворих проти 60% у 1 групі. Через 6 годин після травми в обох групах спостерігалася субфебрильна гіпертермія, що зберігалася до 14 доби включно у 1 та до 7 доби – у 2 групі. Діуретики застосовувалися у 12% хворих у обох

групах, темп погодинного діурезу не відрізнявся між групами.

Лабораторно в обох групах спостерігалися анемія та нейтрофільний лейкоцитоз, які зберігалися до 14 доби. Через 24 години у обох групах спостерігалось зниження ПТІ, рівня фібриногену та тромбоцитів ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою), що свідчило про підвищене споживання факторів згортання; ПТІ нормалізувався на 3 добу, а рівень фібриногену достовірно підвищувався понад норму у обох групах вже через 24 години від початку лікування. Гіперфібриногенемія спостерігалася до 14 доби включно. Тромбоцитопенія зберігалася до 3 доби включно, а з 7 доби у обох групах спостерігався тромбоцитоз. Рівень глікемії нормалізувався на 3 добу у 1 та через 24 години у 2 групі. Гіпопротеїнемія визначалася в обох групах протягом усіх етапів дослідження. Рівень загального білірубину нормалізувався у 1 групі на 7 добу, у 2 – вже через 24 години. У 1 групі через 24 години спостерігалось зростання рівню як АлТ, так і АсТ, у той час як у групі, де застосовувався Тіворель®, рівень АлТ вже через добу зменшувався і на 3-7 добу був достовірно меншим, ніж у 1 групі, а рівень АсТ зростає меншою мірою. Через 24 години в обох групах спостерігалось підвищення рівня сечовини крові на 37,2% понад норму, креатиніну – на 52,6% у 1 та 22,3% у 2 групі (на 39,6% та 12,8% у порівнянні з вихідним рівнем, відповідно). Нормалізація рівня креатиніну у обох групах відбувалася на 3 добу. Рівень електролітів крові достовірно не відрізнявся від норми у обох групах протягом усіх етапів дослідження. РН, рСО₂ та ВЕ венозної та артеріальної крові нормалізувалися через 24 години у обох групах, сатурація венозної крові – на 3 добу у 1 та через 24 години у 2 групі.

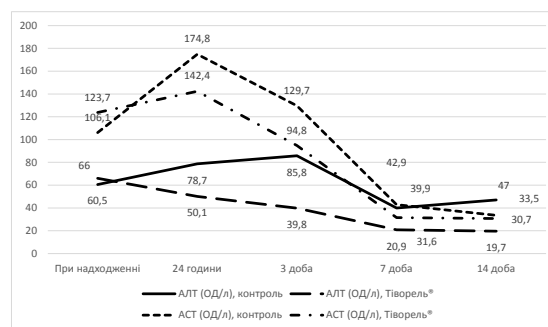


Рис. 1. Динаміка рівня трансаміназ у постраждалих з політравмою в залежності від варіанту інтенсивної терапії

Тривалість лікування у ВІТ склала $7,1 \pm 3,4$ дні у 1 та $7,5 \pm 2,4$ дні у 2 групі; у стаціонарі – $19,8 \pm 7,9$ та $15,6 \pm 6,8$ днів у 1 та 2 групах відповідно. Кількість ускладнень склала 32% у 1 та 20% у 2 групі. У 1 групі помер 1 хворий (4%), у 2 групі летальних випадків не було.

Обговорення результатів. Політравма, що супроводжується крововтратою від 30 до 60% ОЦК, призводить до пригнічення свідомості, серцево-судинної недостатності, розладів дихання,

перистальтики, анемії, порушення вуглеводної, пігментної та білковосинтезуючої функцій печінки, цитолітичного синдрому, вираженої запальної відповіді, змішаного ацидозу та порушень співвідношення доставки та споживання кисню. Рестриктивна інфузійна терапія дозволяє швидко подолати прояви шоку. У хворих, які у комплексі інтенсивної терапії додатково отримували комбінований препарат L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®), зменшувалися тривалість ШВЛ та кількість пневмоній, рідше виникала потреба у додатковій стимуляції перистальтики, раніше розпочиналося ентеральне харчування. Прискорювалася нормалізація температури тіла, обміну кисню, рівня глюкози,

білірубіну крові, менш вираженим був цитолітичний синдром. Це зменшувало загальну кількість ускладнень.

Висновки. Таким чином, при застосуванні комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®) в комплексі інтенсивної терапії політравми зменшуються прояви запального та цитолітичного синдрому, дисфункції печінки, парезу кишечника, знижується кількість інфекційних ускладнень.

Інформація про фінансування. Колектив авторів висловлює щирю вдячність фармацевтичній корпорації «Юрія-Фарм» за надання препаратів та реактивів для даного дослідження.

Література:

1. Сергеев С.В. Принципы классификации политравмы и оценка ее тяжести / Сергеев С.В., Ананьин Д.А., Абед Аль-Баред, Бокарев М.И. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2012. – № 4. – С. 72-77.
2. Современные аспекты интенсивной терапии политравмы с превалированием торакальной травмы на догоспитальном и госпитальном этапах / Л.В. Усенко, А.В. Царев, А.М. Машин и др. // «Медицина неотложных состояний». – 2008. – № 6(19). – С. 10-19.
3. Preventable trauma deaths: from panel review to population based-studies / O. Chiara, S. Cimbanassi, A. Pitidis, S. Vesconi. // World Journal of Emergency Surgery. – 2006. – № 1. – P. 12.
4. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later / Cothren C.C., Moore E.E., Hedegaard H.B., Meng K. // World J Surg. – 2007. – № 31(7). – P. 1507-1511.
5. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations / Frith D., Goslings J.C., Gaarder C. [et al]. // Journal of Thrombosis & Haemostasis. – 2010. – №8. – P.1919-1925.
6. Effect of a voluntary trauma system on preventable death and inappropriate care in a rural state / Esposito T.J., Sanddal T.L., Reynolds S.A., Sanddal N.D. // J. Trauma. – 2003. – № 54(4). – P. 663-669.
7. Minimizing Preventable Trauma Deaths in a Limited-Resource Setting: A Test-Case of a Multidisciplinary Panel Review Approach at the Komfo Anokye Teaching Hospital in Ghana / D. Yeboah, C. Mock, P. Karikari [et al]. // World J Surg. – 2014. – № 38(7). – P. 1707-1712.
8. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU / Frhlich M., Lefering R., Probst C. [et al]. // J Trauma Acute Care Surg. – 2014. – № 76(4). – P. 921-927.
9. Validation of the Denver Emergency Department Trauma Organ Failure Score to Predict Post-Injury Multiple Organ Failure / Vogel J.A., Newgard C.D., Holmes J.F. [et al]. // J Am Coll Surg. – 2016. – № 222(1). – P. 73-82.
10. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения / Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 6-15.
11. Risk factors for trauma-induced coagulopathy- and transfusion-associated multiple organ failure in severely injured trauma patients / Balvers K., Wirtz M.R., van Dieren S. [et al]. // Front Med (Lausanne). – 2015. – № 2. – P. 24.
12. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels / Jacob M., Bruegger D., Rehm M. et al. // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 73, № 3. – P. 575-586.
13. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniadis // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 274-283.
14. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // Adv. – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.
15. Тодоріко Л.Д. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В. // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 2(7). – С. 58-62.
16. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / Böger R.H. // J. Nutr. – 2007. – № 137 (6 Suppl 2). – P. 1650S-1655S.
17. Morris C.R. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 81-90.
18. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина. // Український медичний часопис. – 2009. – № 6(74). – С. 43-48.
19. Gornik H.L. Arginine and endothelial and vascular health. / Gornik H.L., Creager M.A. // J Nutr. – 2004. – № 134(10 Suppl). – P. 2880S-2887S.
20. L-arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma-hemorrhage / Angele M.K., Smail N., Wang P. [et al]. // Surgery. – 1998. – №124(2). – P. 394-401.
21. L-arginine: a unique amino acid for improving depressed wound immune function following hemorrhage / Angele M.K., Nitsch S.M., Hatz R.A. [et al]. // Eur Surg Res. – 2002. – № 34(1-2). – P. 53-60.
22. Supplemental L-arginine enhances wound healing following trauma/hemorrhagic shock / Shi H.P., Wang S.M., Zhang G.X. [et al]. // Wound Repair Regen. – 2007. – № 15(1). – P. 66-70.
23. The attenuation of hemorrhage-induced liver injury by exogenous nitric oxide, L-arginine, and inhibition of inducible nitric oxide synthase / R. Anaya-Prado, L.H. Toledo-Pereyra, R.F. Guo et al. // J. Invest. Surg. – 2003. – V. 16(5) – P. 247-261.

24. Exogenous nitric oxide donor and related compounds protect against lung inflammatory response after hemorrhagic shock and resuscitation/ R. Anaya-Prado, L.H. Toledo-Pereyra, J. Walsh et al. // *Journal of Trauma*. – 2004. – V. 57(5). – P. 980–988.
25. Remizova M.I. Role of nitric oxide in development of centralization of blood circulation upon experimental hemorrhagic shock / Remizova M.I., Gerbut K.A. // *Bull Exp Biol Med*. – 2014. – № 157(1). – P. 22-24.
26. Ewan E.E. Intrathecal Acetyl-L-Carnitine Protects Tissue and Improves Function after a Mild Contusive Spinal Cord Injury in Rats. / Ewan E.E., Hagg T. // *J Neurotrauma*. – 2016. – № 33(3). – P. 269-77.
27. Effect of L-carnitine on oxidative stress and platelet activation after major surgery. / Pignatelli P., Tellan G., Marandola M. [et al]. // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2011. – № 55(8). – P. 1022-1028.
28. Effect of L-carnitine, afobazole and their combination with L-arginine on biochemical and histological indices of endothelial disfunction in cobalt intoxication in rats. / Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Otiev MA, Margieva OI, Dzugkoeva FS. // *Patol Fiziol Eksp Ter*. – 2015. – № 59(2). – P. 70-5.
29. Современные принципы инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери при политравме и протокол массивной гемотрансфузии / Усенко Л.В., Царев А.В., Петров В.В., Кобеляцкий Ю.Ю. // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 64-75.
30. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. / Соколов В.А. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
31. Про затвердження методик виконання вимірювань медико-біологічних показників: Наказ МОЗ №417 від 15.11.2002 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1960>.